

## **Состав**

*действующее вещество:* ketorolac;

1 мл раствора для инъекций содержит кеторолака трометамин 30 мг;

*вспомогательные вещества:* натрия хлорид, натрия эдетат, этанол 96%, вода для инъекций, натрия гидроксид.

## **Лекарственная форма**

Раствор для инъекций.

*Основные физико-химические свойства:* прозрачная раствор желтоватого цвета.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Средства, влияющие на опорно-двигательный аппарат. Противовоспалительные средства. Нестероидные противовоспалительные средства. Производные уксусной кислоты и родственные соединения. Кеторолак. Код АТХ М01А В15.

## **Фармакодинамика**

Кеторолака трометамин является НПВП, демонстрирующий анальгетической активностью. Механизм действия кеторолака, как и других НПВП, изучен не до конца, но может заключаться в подавлении синтеза простагландинов.

Биологическая активность кеторолака трометамин связана с S-форме.

Кеторолака трометамин не имеет седативных или анксиолитических свойств.

Максимальный анальгетический эффект кеторолака достигается в течение 2-3 часов. Этот эффект не имеет статистически значимых различий в рамках рекомендованного диапазона дозирования. Самая большая разница между большими и малыми дозами кеторолака заключается в длительности анальгезии.

## **Фармакокинетика**

Кеторолака трометамин является рацемической смесью [-] S- и [+] R-энантиомеричных форм, причем анальгетическое активность обусловлена S-формой. После введения кеторолак быстро и полностью абсорбируется. Средняя максимальная плазменная концентрация в 2,2 мкг/мл достигается в среднем через 50 минут после введения однократной дозы 30 мг.

*Линейная фармакокинетика*

У взрослых после введения кеторолака трометамин в рекомендованных дозах клиренс рацемата не изменяется. Это указывает на то, что фармакокинетика кеторолака трометамин у взрослых после однократной или многократных внутримышечных введений препарата является линейной. При более высоких рекомендованных дозах наблюдается пропорциональное повышение концентраций свободного и связанного рацемата.

### *Распределение*

Средний очевиден объем ( $V\beta$ ) кеторолака трометамин после полного распределения составлял примерно 13 литров. Этот параметр был определен по данным однократной дозы. Было показано, что рацемат кеторолака трометамин обладает высокой способностью связывания с белками плазмы крови (99%). Однако, концентрация в плазме более 10 мкг/мл занимает примерно 5% участков связывания альбумина. Таким образом, несвязанная фракция для каждого энантиомера будет постоянной в терапевтическом диапазоне. Однако снижение сывороточного альбумина приведет к увеличению концентрации свободного препарата.

Кеторолак проникает в грудное молоко.

### *Метаболизм*

Кеторолака трометамин в значительной степени метаболизируется в печени. Продуктами метаболизма является гидроксильированные и конъюгированные формы производного продукта. Продукты метаболизма и некоторая часть неизмененного препарата выводится с мочой.

### *Экскреция*

Основным путем выведения кеторолака и его метаболитов почечный. Примерно 92% введенной дозы определяется в моче 40% - в виде метаболитов и 60% - в неизмененном виде кеторолака. Примерно 6% дозы выводится с калом. В исследовании однократной дозы кеторолака 10 мг ( $n = 9$ ) было продемонстрировано, что S-энантиомер выводится вдвое быстрее R-энантиомер, а клиренс не зависит от способа введения. Это означает, что соотношение плазменных концентраций S-энантиомера/R-энантиомера после каждой дозы уменьшается со временем. Различия между S- и R-формами в организме человека незначительны или отсутствуют.

Период полувыведения S-энантиомера кеторолака трометамин составляет примерно 2,5 часа ( $CV \pm 0,4$ ), а R-энантиомера - 5 часов ( $CV \pm 1,7$ ). В других исследованиях сообщали, что период полувыведения рацемата составляет 5-6 часов.

## *Накопление*

Кеторолака трометамин, который вводили внутривенно болюсно каждые 6 часов в течение 5 дней здоровым добровольцам ( $n = 13$ ), не продемонстрировал существенных различий между  $C_{max}$  в 1-й и 5-й день. Минимальные уровни в среднем составляли 0,29 мкг/мл ( $CO \pm 0,13$ ) в 1-й день и 0,55 мкг/мл ( $CO \pm 0,23$ ) в 6-й день. Равновесное состояние было достигнуто после четвертой дозы. Кумуляции кеторолака трометамин в отдельных группах пациентов (пациенты пожилого возраста, дети, пациенты с почечной недостаточностью или заболеваниями печени) не исследовалась.

## *Фармакокинетика у отдельных групп пациентов*

### *Пациенты пожилого возраста*

По данным, полученным после однократного введения, период полувыведения рацемата кеторолака трометамин увеличивался с 5 до 7 часов у пациентов пожилого возраста (65-78 лет) по сравнению с молодыми здоровыми добровольцами (24-35 лет). Существенной разницы между  $C_{max}$  двух групп не было (пожилые пациенты: 2,52 мкг/мл  $\pm 0,77$ , молодые пациенты: 2,99 мкг/мл  $\pm 1,03$ ).

### *Дети*

Фармакокинетические данные по внутримышечного введения кеторолака трометамин детям отсутствуют.

### *Почечная недостаточность*

По данным, полученным после однократного введения препарата, период полувыведения кеторолака трометамин у пациентов с нарушениями функции почек составляет 6-19 часов и зависит от выраженности нарушений. Корреляции между клиренсом креатинина и общим клиренсом кеторолака трометамин у пациентов пожилого возраста и пациентов с нарушением функции почек почти нет ( $r = 0,5$ ). У пациентов с заболеванием почек значение  $AUC_{\infty}$  каждого из энантиомеров повышается почти на 100% по сравнению со здоровыми добровольцами. Объем распределения удваивается для S-энантиомера и увеличивается на 1/5 для R-энантиомера. Увеличение объема распределения кеторолака трометамин указывает на увеличение несвязанной фракции.

Отношение  $AUC_{\infty}$  энантиомеров кеторолака у здоровых добровольцев и пациентов осталось похожим, что указывает на неселективный выведение энантиомеров у пациентов по сравнению со здоровыми добровольцами.

## *Печеночная недостаточность*

Период полувыведения,  $AUC_{\infty}$  и  $C_{max}$  у 7 пациентов с заболеванием печени существенно не отличались от показателей здоровых добровольцев.

## **Показания**

Кеторолака тролметамин показан для кратковременного ( $\leq 5$  дней) лечения умеренной и сильной боли, которая требует обезболивания на опиоидные уровни, обычно в послеоперационном периоде.

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к кеторолака или к любому другому компоненту препарата;
- пациенты с активной язвенной болезнью, с недавним желудочно-кишечным кровотечением или перфорацией, с язвенной болезнью или желудочно-кишечным кровотечением в анамнезе
- бронхиальная астма, ангионевротический отек или крапивница, вызванные применением ацетилсалициловой кислоты или другими нестероидными противовоспалительными средствами (из-за возможности возникновения тяжелых анафилактических реакций)
- не применяют в качестве анальгезирующее средство перед и во время оперативного вмешательства
- не применяется в течение послеоперационного периода на фоне аортокоронарного шунтирования;
- тяжелая почечная недостаточность или риск возникновения почечной недостаточности вследствие уменьшения объема жидкости;
- не применяется при схватках и родах (через тормозящее влияние на синтез простагландинов кеторолака тролметамин может негативно влиять на кровообращение плода и ингибировать сокращения матки, тем самым увеличивая риск возникновения маточного кровотечения)
- подозреваемая или подтверждена цереброваскулярная кровотечения, геморрагический диатез, включая нарушения свертывания крови и высокий риск кровотечения (через способность к ингибирования функции тромбоцитов)
- одновременное лечение другими НПВП, ацетилсалициловой кислотой (через кумулятивный риск возникновения серьезных побочных реакций, связанных с НПВС);
- одновременное применение с пробенецидом;
- одновременное применение с пентоксифилином;

- нейроаксиальных (эпидуральное или интратекальное) введение препарата (из-за содержания алкоголя).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Кеторолак в значительной степени связывается с белками плазмы крови (в среднем на 99,2%). Кеторолака трометамин не изменяет фармакокинетику других средств через индукцию или ингибирование ферментов.

### *Варфарин, дигоксин, салицилаты и гепарин*

Кеторолака трометамин незначительно уменьшал связывание варфарина с белками плазмы крови *in vitro* и не менял связывание дигоксина с белками плазмы крови. Исследования *in vitro* указывают, что при терапевтических концентрациях салицилатов (300 мкг/мл) связывание кеторолака уменьшалось примерно с 99,2% до 97,5%, что указывало на возможное двукратное увеличение уровней несвязанного кеторолака в плазме крови. Терапевтические концентрации дигоксина, варфарина, ибупрофена, напроксена, пироксикама, ацетаминофена, фенитоина и толбутамиду не меняют связывание кеторолака трометамина с белками плазмы крови.

Влияние варфарина и НПВС в целом на желудочно-кишечное кровотечение является синергическим, следовательно риск возникновения серьезной желудочно-кишечного кровотечения выше у пациентов, одновременно принимающих оба препарата, чем у тех, которые применяют один.

### *Ацетилсалициловая кислота*

При применении с ацетилсалициловой кислотой связывание кеторолака с белками плазмы крови уменьшается, хотя клиренс свободного кеторолака не меняется. Клиническое значение этого вида взаимодействия неизвестно, хотя, как и при применении других НПВП, не рекомендуется одновременно назначать кеторолака трометамин и ацетилсалициловую кислоту через потенциальное повышение частоты возникновения побочных явлений.

### *Диуретики*

Клинические исследования, а также постмаркетинговый опыт применения кеторолака трометамина показал, что у некоторых пациентов он способен уменьшать натрийуретическое действие фуросемида и тиазидов. Этот эффект объясняется ингибированием НПВС синтеза простагландинов в почках. Во время сопутствующей терапии с применением НПВП за пациентом следует внимательно наблюдать для выявления признаков почечной недостаточности, а

также чтобы удостовериться в эффективности диуретиков препаратов.

### *Пробенецид*

Одновременное применение кеторолака трометамин и пробенецида приводило к снижению клиренса и объема распределения кеторолака трометамин и повышения его плазменных уровней (общий AUC увеличился примерно в 3 раза с 5,4 до 17,8 мкг/ч/мл) и периода полувыведения (примерно в 2 раза с 6,6 до 15,1 часа). Итак, одновременное применение кеторолака трометамин и пробенецида противопоказано.

### *Литий*

НПВС вызывали повышение уровня лития в плазме крови и снижение почечного клиренса лития. Средняя минимальная концентрация лития повышалась на 15%, а почечный клиренс снижался примерно на 20%. Этот эффект объясняется ингибированием НПВС синтеза простагландинов в почках. При одновременном применении НПВП и препаратов лития пациентов следует внимательно наблюдать для выявления признаков токсичности лития.

### *Метотрексат*

Сообщалось, что НПВС конкурентно ингибируют накопление метотрексата в срезах почек кроликов. Это указывает на то, что НПВП могут усиливать токсичность метотрексата. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении НПВП и метотрексата.

### *Ингибиторы АПФ/антагонисты ингибиторов ангиотензина II*

Одновременное применение ингибиторов АПФ и/или антагонистов ингибиторов ангиотензина II может повышать риск развития нарушений функции почек, в частности у пациентов с уменьшенным объемом межклеточной жидкости.

НПВС могут уменьшать гипотензивное действие ингибиторов АПФ и/или антагонистов ингибиторов ангиотензина II. О таком взаимодействии следует помнить при назначении НПВС с ингибиторами АПФ и/или антагонистами ингибиторов ангиотензина II.

### *Противосудорожные средства*

Сообщалось о единичных случаях возникновения судорог во время одновременного применения кеторолака трометамин и противосудорожных средств (фенитоина, карбамазепина).

### *Психотропные средства*

При одновременном применении кеторолака и психотропных средств (флуоксетина, тиотексену, алпразолама) сообщали о возникновении галлюцинаций.

### *Пентоксифиллин*

Одновременное применение кеторолака трометамин и пентоксифиллин повышает риск появления кровотечения.

### *Недеполяризующие миорелаксанты*

В постмаркетинговом периоде сообщалось о случаях возможного взаимодействия кеторолака трометамин и недеполяризующих миорелаксантов, которая приводила к апноэ. Официальных исследований сопутствующего применения кеторолака трометамин и миорелаксантов не проводили.

### *Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)*

Существует повышенный риск желудочно-кишечного кровотечения при одновременном применении СИОЗС и НПВС. Следует соблюдать осторожность при их одновременном применении.

## **Особенности применения**

Комбинированное применение кеторолака трометамин внутримышечно и перорально у взрослых пациентов не должна превышать 5 дней.

### *Влияние на фертильность*

Женщинам, которые не могут забеременеть и в связи с этим проходят обследование, применение кеторолака трометамин следует отменить. Женщинам с пониженной способностью к оплодотворению следует избегать применения препарата.

### *Влияние на пищеварительный тракт*

Кеторолака трометамин противопоказан пациентам с активной язвенной болезнью и/или желудочно-кишечным кровотечением в анамнезе.

Кеторолака трометамин способен вызывать тяжелые побочные реакции со стороны пищеварительного тракта, включая кровотечение, образование язв и перфорация желудка, тонкой и толстой кишки, которые могут иметь летальный исход. Эти побочные явления могут возникать у пациентов, применяющих кеторолака трометамин, в любое время, с симптомами-предвестниками или без них.

Только у одного из пяти пациентов, принимавших НПВС, возникшие серьезные симптомы верхних отделов желудочно-кишечного тракта являются симптоматическими. Незначительные проблемы с верхним отделом желудочно-кишечного тракта, такие как диспепсия, распространены и могут возникать в любое время при лечении НПВС.

Частота и тяжесть желудочно-кишечных осложнений увеличивается с увеличением дозы и длительности лечения кеторолака трометамин. Не рекомендуется использовать кеторолака трометамин более 5 дней.

Однако даже кратковременная терапия не без риска. Кроме наличия ранее перенесенной язвенной болезни, провоцирующими факторами, которые увеличивают риск желудочно-кишечного кровотечения у пациентов, получающих НПВС, включают одновременное применение пероральных кортикостероидов или антикоагулянтов, более длительную терапию НПВП, курение, употребление алкоголя, пожилой возраст и плохое состояние здоровья в целом. Большинство спонтанных сообщений о смертельных случаях желудочно-кишечного тракта имели отношение к пожилым или ослабленным пациентам, поэтому следует с осторожностью назначать лечение этой группе населения.

С целью минимизации потенциального риска возникновения неблагоприятных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, необходимо использовать самую низкую эффективную дозу кеторолака трометамин в течение короткого периода лечения. Необходимо осуществлять мониторинг на предмет признаков и симптомов неблагоприятных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта и кровотечений при лечении НПВП, и при необходимости начать соответствующее лечение. Подобные действия должны включать отмены кеторолака трометамин до момента полного исчезновения симптоматики возникших серьезных нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта. Для пациентов с высоким риском возникновения подобных нежелательных явлений следует рассмотреть альтернативные методы лечения, которые не включают применение НПВП.

НПВС следует назначать с осторожностью пациентам с воспалительными заболеваниями кишечника (язвенный колит, болезнь Крона) в анамнезе из-за риска их усиления.

#### *Влияние на кровеносную систему*

У пациентов, получавших НПВП, были зарегистрированы случаи анемии. Это может быть обусловлено скрытой или значительной потерей крови, задержкой жидкости или эффектом на эритропоэз, который еще полностью не описано.

Если у пациента при применении кеторолака трометамин имеют любые признаки или симптомы анемии, следует осуществлять мониторинг уровня гемоглобина или показателя гематокрита. У некоторых пациентов, НПВП ингибируют агрегацию тромбоцитов и, как было показано, повышают время кровотечения. В отличие от ацетилсалициловой кислоты, их влияние на функцию тромбоцитов количественно меньше, менее длительный и обратимый. Пациентов с нарушением свертывания крови, или те, что получают антикоагулянты необходимо тщательно контролировать.

Поскольку простагландины играют важную роль в гемостазе, а НПВП также влияют на агрегацию тромбоцитов, применение кеторолака трометамин у пациентов с нарушением свертывания крови должно проводиться с особой осторожностью и под наблюдением врача. Пациенты, получающие терапевтические дозы антикоагулянтов (например, гепарина или производных дикумарол), имеют повышенный риск возникновения кровотечения таким образом, применять такую сопутствующую терапию необходимо крайне осторожно. Одновременное применение кеторолака трометамин и профилактических низких доз гепарина (от 2500 до 5000 единиц каждые 12:00), варфарина и декстранов, не изучали, но такой режим тоже может повышать риск появления кровотечения. Поскольку данные подобных исследований отсутствуют, необходимо оценить соотношение польза/риск и применять такую сопутствующую терапию пациентам с особой осторожностью. По состоянию пациентов, принимающих другие лекарственные средства, которые негативно влияют на гемостаз, при применении кеторолака трометамин следует внимательно наблюдать.

Постмаркетинговый опыт периоперационной внутримышечного применения кеторолака трометамин свидетельствует о возникновении послеоперационных гематом и других признаков кровотечения в ране. Поэтому следует избегать периоперационной и послеоперационного применения кеторолака трометамин; следует соблюдать осторожность при применении у пациентов с повышенным риском возникновения кровотечений.

### *Влияние на почки*

Длительное применение НПВП приводило к медуллярного некроза почек и других нарушений почек.

Нефротоксичность наблюдалась также у пациентов, у которых компенсирующую роль в поддержании почечной перфузии играют почечные простагландины. У таких пациентов применение НПВП может вызвать дозозависимое уменьшение выработки простагландинов и, как следствие, - уменьшение почечного кровотока, что может вызвать выраженную декомпенсацию функции почек. В

группу повышенного риска развития этих реакций относятся пациенты, которые имеют нарушение функции почек, обезвоживание, гиповолемию, сердечную недостаточность, нарушения печени, пациенты, которые принимают диуретики, ингибиторы АПФ, а также пациенты пожилого возраста. Прекращение применения препарата обычно сопровождается возвращением к состоянию, наблюдавшийся до начала лечения.

Кеторолака трометамин и его метаболиты выводятся главным образом почками, что у пациентов с пониженным клиренсом креатинина приводит к снижению клиренса препарата. Таким образом, применять кеторолака трометамин пациентам с нарушениями функции почек следует с осторожностью и под наблюдением врача (см. Раздел «Способ применения и дозы»). Были зафиксированы сообщения о возникновении острой почечной недостаточности, интерстициального нефрита и нефротического синдрома.

### Нарушение функции почек

Кеторолака трометамин противопоказан пациентам с выраженной почечной недостаточностью (см. Раздел «Противопоказания»). Поскольку кеторолака трометамин является мощным ингибитором синтеза простагландинов, его следует использовать с осторожностью пациентам с имеющимися нарушениями функции почек или заболеваниями почек в анамнезе. Поскольку пациенты с почечной недостаточностью имеют повышенный риск развития острой почечной декомпенсации или недостаточности, необходимо оценить пользу и риски применения кеторолака трометамин таким пациентам.

### Анафилактические реакции

Как и в случае с другими НПВП, анафилактические реакции могут возникать у пациентов без применения кеторолака трометамин. Препарат не следует назначать пациентам с аспириновой триадой. Такой комплекс симптомов обычно встречается у пациентов с астмой и диагностированным ринитом с или без носовых полипов, или у которых наблюдается тяжелое, потенциально летальный бронхоспазм на фоне применения ацетилсалициловой кислоты или других НПВС (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). В случае возникновения анафилактических реакций необходимо обратиться за медицинской помощью.

### Влияние на сердечно-сосудистую систему

#### Кардиоваскулярные и тромботические события

Клинические исследования нескольких селективных и неселективных ингибиторов ЦОГ-2 группы НПВС продолжительностью до 3 лет

продемонстрировали повышенный риск возникновения серьезных побочных тромботических событий, в том числе инфаркта миокарда и инсульта, которые могут быть летальными. Исходя из имеющихся данных, неясно, риск развития тромботических сердечно-сосудистых осложнений подобен для всех НПВС. Относительное повышение частоты серьезных тромботических сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с частотой на начальном уровне, которое связывают с приемом НПВС, происходит как у пациентов с известными сердечно-сосудистыми заболеваниями и факторами риска их возникновения, так и у пациентов без таких заболеваний и факторов. Однако пациенты с известным сердечно-сосудистым заболеванием или факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний имели еще более высокую абсолютную частоту серьезных тромботических сердечно-сосудистых осложнений через повышенную частоту этих факторов и заболеваний на начальном уровне. В некоторых обсервационных исследованиях было установлено, что этот повышенный риск серьезных тромботических сердечно-сосудистых осложнений появлялся уже на первых неделях лечения. Повышение риска тромботических сердечно-сосудистых осложнений наиболее стабильно наблюдали при применении препарата в высоких дозах.

Для минимизации потенциального риска побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов, применяющих НПВП, следует использовать минимальную эффективную дозу в течение кратчайшего возможного периода лечения. Врачи и пациенты должны внимательно наблюдать за развитием таких реакций в течение всего курса лечения даже при отсутствии в прошлом симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы. Следует сообщить пациентов о симптомах серьезных побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы и о мерах, которые необходимо принять в случае их возникновения.

Прямые доказательства того, что одновременное применение ацетилсалициловой кислоты уменьшает повышенный риск серьезных тромботических сердечно-сосудистых осложнений, связанных с приемом НПВС, отсутствуют. Одновременное применение ацетилсалициловой кислоты и НПВП, в том числе кеторолака трометамин, повышает риск серьезных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (см. Раздел «Особенности применения»).

#### После хирургической операции аортокоронарного шунтирования

В двух крупных контролируемых клинических исследованиях применения селективного к ЦОГ-2 НПВС для контроля боли в первые 10-14 дней после аортокоронарного шунтирования было выявлено повышенную частоту случаев инфаркта миокарда и инсульта. Применение НПВС при коронарном

шунтировании противопоказано (см. «Противопоказания»).

### Пациенты после инфаркта миокарда

В процессе наблюдательных исследований, проведенных Датским национальным реестром, было продемонстрировано, что пациенты, которые применяли НПВП в период после инфаркта миокарда, находились под повышенным риском повторного инфаркта, летального исхода, вызванного сердечно-сосудистым заболеванием, и летального исхода из любой причине, начиная с первой недели лечения. В той же группе среди пациентов, принимавших НПВС, частота летального исхода в первый год после инфаркта миокарда составила 20 случаев на 100 человеко-лет по сравнению с 12 случаями на 100 человеко-лет среди пациентов, не применявших НПВП. Хотя абсолютное количество летальных исходов уменьшается после первого года после инфаркта миокарда, анализ результатов по крайней мере четырех последующих лет последующего наблюдения показал, что повышенный относительный риск летальных исходов у пациентов, получавших НПВП, сохраняется.

Следует избегать применения кеторолака трометамин пациентам с недавним инфарктом миокарда, кроме случаев, когда ожидаемая польза от лечения будет преобладать риск рецидива тромботического сердечно-сосудистого осложнения. Если кеторолака трометамин применяют пациентам с недавним инфарктом миокарда, следует осуществлять мониторинг состояния пациента на предмет появления признаков ишемии сердца.

### Артериальная гипертензия

Применение НПВП, в том числе кеторолака трометамин, может привести к развитию артериальной гипертензии или ухудшение уже существующей артериальной гипертензии, и в каждом случае возможно повышение частоты побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы. У пациентов, принимающих диуретики группы тиазидов или петлевые диуретики, может наблюдаться нарушение ответа на эти лекарственные средства при применении НПВП. НПВП, включая кеторолака трометамин, необходимо применять с осторожностью пациентам с артериальной гипертензией. Необходимо проводить контроль артериального давления в начале лечения НПВП и в течение всего курса терапии.

### Сердечная недостаточность и отеки

Результаты совместного мета-анализа «Trialists 'Collaboration» и результаты рандомизированных контролируемых исследований коксибов и традиционных НПВП продемонстрировали примерно двукратное повышение случаев

госпитализации в связи с сердечной недостаточностью у пациентов, получавших селективные и неселективные к ЦОГ-2 препараты, и у пациентов, которые применяли неселективные НПВП по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

В исследовании Датского национального реестра у пациентов с сердечной недостаточностью применение НПВП повышало риск инфаркта миокарда, госпитализации в связи с сердечной недостаточностью и летальному исходу.

Кроме того, у некоторых пациентов, которые применяли НПВС, наблюдали задержку жидкости и отек. Применение кеторолака трометамин может ослаблять сердечно-сосудистые эффекты нескольких лекарственных средств, применяемых для лечения этих заболеваний (например, диуретики, ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина) (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Следует избегать применения кеторолака трометамин пациентам с тяжелой сердечной недостаточностью, кроме случаев, когда ожидаемая польза от лечения будет преобладать риск нарушения сердечной недостаточности. Если кеторолака трометамин применяют пациентам с тяжелой сердечной недостаточностью, следует осуществлять мониторинг состояния пациентов на предмет наличия признаков нарушения сердечной недостаточности.

### *Серьезные кожные реакции*

Кеторолака трометамин может вызвать развитие серьезных побочных реакций со стороны кожи, таких как эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, который может быть летальным. Эти серьезные реакции могут развиваться без предупредительных симптомов.

Пациентов необходимо сообщить о признаках и симптомах серьезных кожных реакций и о необходимости отмены кеторолака трометамин при первом появлении высыпания на коже или любых других признаков гиперчувствительности.

### *Беременность*

Кеторолака трометамин, как и другие НПВС, может вызывать преждевременное закрытие артериального протока, поэтому следует избегать применения препарата беременным женщинам на более поздних сроках беременности.

### *Нарушение функции печени*

Кеторолака трометамин следует с осторожностью назначать пациентам с нарушениями функции печени или заболеваниями печени в анамнезе. Повышение показателей печеночных ферментов наблюдалось у 15% пациентов, получавших НПВП, в том числе кеторолака трометамин. Эти лабораторные отклонения могут прогрессировать или могут оставаться неизменными, или могут быть преходящими при продолжении терапии. Значительное повышение АЛТ и АСТ (более чем в 3 раза нормы) в сыворотке крови наблюдались в контролируемых клинических опытах менее чем у 1% пациентов. Кроме того, были сообщения о единичных случаях тяжелых печеночных реакций, включая летальный фульминантной гепатит, некроз печени и печеночной недостаточности, в некоторых случаях - летальный.

Пациенты с симптомами и признаками нарушения печени или с отклонениями в печеночных пробах должны быть обследованы на предмет наличия признаков более печеночной недостаточности. Кеторолака трометамин следует отменять в случае появления клинических симптомов развития заболевания печени или системных проявлений (например, эозинофилия, сыпь).

Общая доза для пациентов в возрасте от 65 лет не должна превышать 60 мг.

*Обострение бронхиальной астмы, связано с чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте*

Пациенты с бронхиальной астмой могут иметь аспириновую астмой. Использование ацетилсалициловой кислоты у пациентов с аспириновой астмой, ассоциированной с тяжелым бронхоспазмом, может привести к летальному исходу. Поскольку перекрестная реактивность, включая бронхоспазм, между ацетилсалициловой кислотой и другими НПВП была зарегистрирована в таких чувствительных к ацетилсалициловой кислоте пациентов, кеторолака трометамин не следует назначать пациентам с этой формой чувствительности к ацетилсалициловой кислоте и применять с осторожностью пациентам с бронхиальной астмой.

*Мониторинг результатов лабораторных анализов*

Поскольку серьезные желудочно-кишечные кровотечения, гепатотоксичность и повреждения почек могут возникнуть без предупредительных симптомов и признаков, следует рассмотреть возможность мониторинга пациентов, принимающих препарат в течение длительного периода с периодическим выполнением общего и биохимического анализов крови.

Это лекарственное средство содержит небольшое количество этанола (алкоголя), менее 100 мг/дозу.

Это лекарственное средство содержит менее 1 ммоль (23 мг)/дозу натрия, то есть практически свободный от натрия.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

На период лечения необходимо воздерживаться от потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций в связи с возможным развитием побочных реакций со стороны нервной системы.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

#### Данные, полученные для животных

Репродуктивные исследования проводились во время органогенеза с использованием ежедневной пероральной дозы кеторолака трометамин 3,6 мг/кг (в 0,37 раза выше АУС для человека) у кроликов и 10 мг/кг (в 1,0 раза выше АУС для человека) у крыс. Эти исследования не обнаружили доказательств тератогенности для плода. Согласно исследованиям проведенным на животных не всегда возможно достаточно оценить потенциал возникновения неблагоприятных последствий развития у человека.

#### Данные, полученные для человека

Адекватные и контролируемые исследования применения кеторолака трометамин беременным женщинам отсутствуют. Применение кеторолака трометамин в период беременности рекомендуется в случае, когда польза для матери превышает потенциальные риски для плода.

В силу известных эффекты НПВП на сердечно-сосудистую систему плода (преждевременное закрытие артериального протока) следует избегать применения препарата в период беременности (особенно в III триместре).

#### *Схватки и роды*

Применение кеторолака трометамин противопоказано во время схваток и родов, поскольку через ингибирующий эффект синтеза простагландинов он может отрицательно влиять на кровообращение плода и подавлять сокращение матки, увеличивая тем самым риск кровотечения.

#### *Фертильность*

Применение кеторолака трометамина, как и любого другого лекарственного средства, который подавляет синтез циклооксигеназы/простагландина, может ухудшить фертильность и не рекомендуется женщинам, которые пытаются забеременеть. Следует рассмотреть возможность отмены кеторолака трометамина женщинам, которые испытывают трудности с зачатием или проходящих обследование на предмет бесплодия.

### *Кормление грудью*

Ограниченные данные одного опубликованного исследования с участием 10 матерей, которые кормили грудью в течение 2-6 дней после родов, свидетельствуют о низком содержании кеторолака в грудном молоке. Уровни были неопределенные (менее 5 мг/мл) у 4 пациенток. После однократного введения 10 мг кеторолака наблюдалась максимальная его концентрация в молоке - 7,3 нг/мл, а максимальное соотношение молока к плазме составляло 0,037.

После дневного дозирования кеторолака (10 мг каждые 6 часов) максимальная концентрация в молоке составляла 7,9 нг/мл, а максимальное соотношение молока к плазме - 0,025. В условиях ежедневного применения 400-1000 мг материнского молока и массы тела матери 60 кг, рассчитана максимальная суточная доза для младенцев, что составляет 0,00263 мг/кг - 0,4% от дозы, скорректированной с учетом массы тела матери.

Не применять в период кормления грудью из-за возможного негативного влияния ингибиторов синтеза простагландинов на младенцев.

### **Способ применения и дозы**

После введения анальгезирующее действие наблюдается приблизительно через 30 минут, а максимальное обезболивание наступает через 1-2 часа. В целом средняя продолжительность анальгезии составляет 4-6 часов. Дозу следует корректировать в зависимости от степени тяжести боли и реакции пациента на лечение. Постоянное и введение многократных суточных доз кеторолака не должно длиться более 2 дней, так как при длительном применении повышается риск развития побочных реакций. Опыт длительного применения ограничен, поскольку подавляющее большинство пациентов переводили на пероральный прием препарата или после периода введения пациенты больше не нуждались в обезболивающей терапии. Вероятность возникновения побочных эффектов можно минимизировать, применяя наименьшую эффективную дозу в течение короткого промежутка времени, необходимого для контроля симптомов. Препарат нельзя вводить эпидурально или интраспинально.

## *Взрослые*

Рекомендованная начальная доза кеторолака трометамин, раствора для инъекций, 10 мг с последующим введением по 10-30 мг каждые 4-6 часов (при необходимости). В начальном послеоперационном периоде кеторолака трометамин при необходимости можно вводить каждые 2 часа. Следует назначать минимальную эффективную дозу. Общая суточная доза не должна превышать 90 мг для пациентов молодого возраста, 60 мг - для пациентов пожилого возраста, пациентов с почечной недостаточностью и массой тела менее 50 кг. Максимальная длительность лечения не должна превышать 2 дня. Пациентам с массой тела менее 50 кг дозу необходимо уменьшить. Возможно одновременное применение опиоидных анальгетиков (морфина, петидина). Кеторолак не имеет негативного влияния на связывание опиоидных рецепторов и не усиливает угнетение дыхания или седативное действие опиоидных препаратов. Для пациентов, которые парентерально получают препарат и которых переводят на пероральный прием таблеток кеторолака трометамин, общая комбинированная суточная доза не должна превышать 90 мг (60 мг для пациентов пожилого возраста, пациентов с нарушениями функции почек и с массой тела менее 50 кг), а в тот день, когда на смену лекарственную форму, доза приема компонента не должен превышать 40 мг. На прием пероральной формы пациентов следует переводить как можно быстрее.

## *Пациенты пожилого возраста*

Поскольку применение кеторолака трометамин пожилым пациентам, особенно тем, которые чувствительны к возникновению побочных реакций, связанных с дозировкой, происходит медленнее, рекомендуется назначать низкое дозирования и проводить мониторинг пациентов на предмет возникновения побочных реакций.

## *Пациенты с нарушением функции почек*

Кеторолака трометамин противопоказан при нарушении функции почек умеренной и тяжелой степени. При менее выраженных нарушениях необходимо уменьшать дозу (не выше 60 мг/сутки внутримышечно).

## **Дети**

Препарат не предназначен для применения в педиатрической популяции. Безопасность и эффективность кеторолака трометамин в возрасте до 17 лет не установлена.

## **Передозировка**

## *Симптомы*

Симптомы острой передозировки НПВП, как правило, ограничиваются летаргией, сонливостью, тошнотой, рвотой и болью в эпигастральной области и обычно обратимы при применении поддерживающей терапии. Были зарегистрированы случаи желудочно-кишечного кровотечения. В редких случаях были зарегистрированы артериальная гипертензия, острая почечная недостаточность, угнетение дыхания и кома. Анафилактоидные реакции возникают после применения терапевтических доз НПВС и при передозировке.

## *Лечение*

При передозировке НПВП пациентам необходимо проводить симптоматическое и поддерживающее лечение. Специальные антидоты отсутствуют. При наличии симптомов передозировки после применения препарата или после большого передозировки (при приеме внутрь дозы, которая в 5-10 раз больше обычной) в течение 4 часов необходимо вызвать у пациента рвоту, принять активированный уголь (60-100 г для взрослых) и/или осмотическое слабительное средство. Применение форсированного диуреза, алкилирования мочи, гемодиализа или переливание крови неэффективны из-за высокой связывания препарата с белками плазмы крови. Одноразовые передозировки кеторолаком в разное время приводили к боли в животе, тошнота, рвота, гипервентиляции, пептических язв и/или эрозивного гастрита, нарушение функции почек, проходили после отмены препарата.

## **Побочные реакции**

Скорость наступления побочных реакций увеличивается при применении более высоких доз кеторолака трометамин. Необходимо внимательно следить за серьезными осложнениями, которые могут наблюдаться при применении кеторолака трометамин, а именно язва желудочно-кишечного тракта, кровотечение и перфорация, послеоперационная кровотечение, острая почечная недостаточность, анафилактические и анафилактоидные реакции, печеночная недостаточность. При неправильном применении кеторолака трометамин, вышеприведенные осложнения могут иметь серьезные последствия.

*Следующие побочные реакции были зарегистрированы в 1-10% пациентов, получавших кеторолака трометамин или другие НПВС в клинических исследованиях:*

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* желудочно-кишечный боль, метеоризм, желудочно-кишечное кровотечение или перфорация, стоматит, запор, диарея, ощущение переполнения желудка, изжога, рвота, диспепсия, язва

(желудка/двенадцатиперстной кишки), тошнота.

*Другие:* нарушение функции почек, сонливость, головная боль, боль в месте введения, сыпь, анемия, отеки, артериальная гипертензия, зуд, звон в ушах, головокружение, повышение печеночных ферментов, удлинение времени кровотечения, пурпура, потливость.

*Единичные побочные реакции, которые были зафиксированы в клинических исследованиях у <1% пациентов, применявших кеторолака трометамин или другие НПВС:*

*Инфекции и инвазии:* лихорадка, инфекции, сепсис.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* застойная сердечная недостаточность, palpitation, бледность, тахикардия, обмороки.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* алопеция, светочувствительность, крапивница.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* анорексия, сухость во рту, отрыжка, эзофагит, усиленная жажда, гастрит, глоссит, кровавая рвота, гепатит, повышение аппетита, желтуха, мелена, ректальное кровотечение.

*Со стороны системы крови и лимфатической системы:* экхимозы, эозинофилия, носовое кровотечение, лейкопения, тромбоцитопения.

*Со стороны метаболизма и обмена веществ:* изменения массы тела.

*Со стороны нервной системы:* необычные сновидения, нарушение мышления, тревожность, недомогание, спутанность сознания, депрессия, эйфория, экстрапирамидные симптомы, галлюцинации, гиперкинезия, неспособность сконцентрироваться, бессонница, нервозность, парестезии, сонливость, ступор, тремор, вертиго, недомогание.

*Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения:* астма, кашель, удушье, отек легких, ринит.

*Специфические реакции:* нарушение вкусовых ощущений, нарушение зрения, помутнение зрения, потеря слуха, неврит зрительного нерва.

*Со стороны почек и мочевыделительной системы:* цистит, дизурия, гематурия, повышенная частота мочеиспускания, интерстициальный нефрит, олигурия/полиурия, протеинурия, почечная недостаточность, задержка мочи.

Другие редко возникающие побочные реакции, о которых стало известно в постмаркетинговый период:

*Общие нарушения:* ангионевротический отек, реакции гиперчувствительности, такие как анафилактический шок, который может иметь летальный исход, анафилактоидные реакции, отек гортани, отек языка, миалгия.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* аритмия, брадикардия, боль в грудной клетке, гиперемия, гипотензия, инфаркт миокарда, васкулит.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* эксфолиативный дерматит, мультиформная эритема, синдром Лайелла, буллезные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* острый панкреатит, печеночная недостаточность, язвенный стоматит, обострение язвенного колита и болезни Крона.

*Со стороны системы крови и лимфатической системы:* агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия, лимфаденопатия, панцитопения, послеоперационная кровотечение (редко нуждается в переливании крови).

*Нарушение метаболизма и обмена веществ:* гипергликемия, гиперкалиемия, гипонатриемия.

*Со стороны ЦНС:* асептический менингит, судороги, кома, психоз.

*Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения:* бронхоспазм, угнетение дыхания, пневмония.

*Специфические реакции:* конъюнктивит.

*Со стороны почек и мочевыделительной системы:* боль в боку (с/без гематурии и/или азотемии), гемолитический уремический синдром.

### **Срок годности**

2 года.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

## **Упаковка**

По 1 мл в ампулах из светозащитного стекла, по 10 ампул (5 × 2) в кассетах в пачке из картона.

## **Категория отпуска**

По рецепту.

## **Производитель**

Частное акционерное общество «Лекхим-Харьков» (ответственный за производство и контроль/испытания серии, не включая выпуск серии).

Общество с ограниченной ответственностью Научно-производственная фирма «МИКРОХИМ» (ответственный за производство и контроль/испытания серии, включая выпуск серии).

## **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Украина, Харьковская область, Харьков, ул. Северина Потоцкого, дом 36 (Закрытое акционерное общество «Лекхим-Харьков»).

Украина, 93000, Луганская обл., Г.. Рубежное, ул. Ленина, д. 33 (Общество с ограниченной ответственностью Научно-производственная фирма «МИКРОХИМ»).

## **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).